

FARMAKOKINETIKA

Hitrosti procesov Farmakokinetični parametri Aplikacija

Tatjana Irman Florjanc

V praksi - kontrola farmakokinetike zdravila posredno
(ni mogoče meriti konc. na mestu delovanja)



spremljanje koncentracije zdravila

- v plazmi (serumu)
- v urinu

Hitrosti procesov

- **Kinetika prvega reda (ali linearna kinetika)**

Velja za večino zdravil; farmakokinetične spremembe so predvidljive

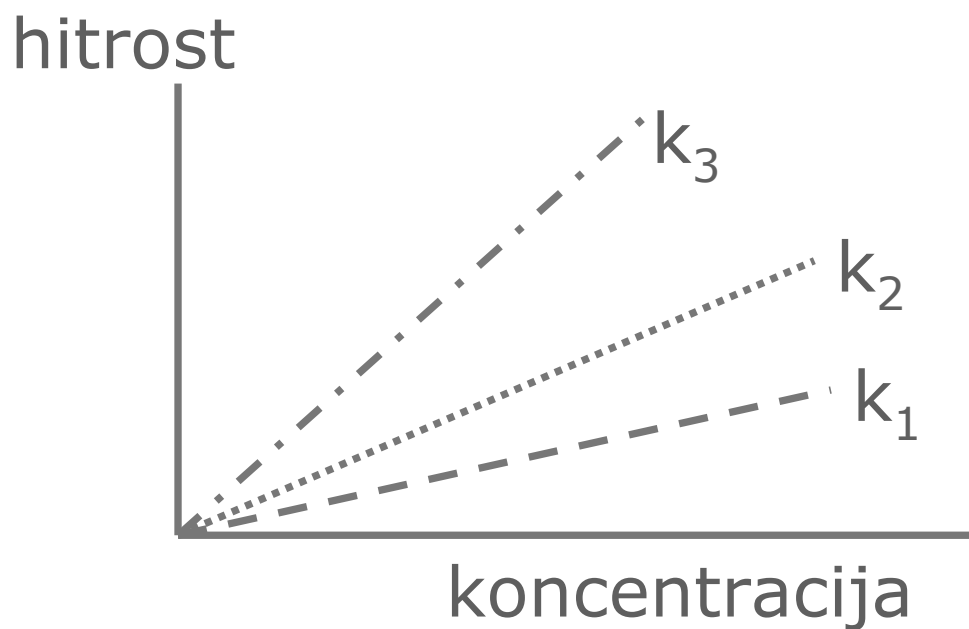
- **Kinetika ničelnega reda**

Pazljivo doziranje!



Kinetika 1. reda

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot c$$

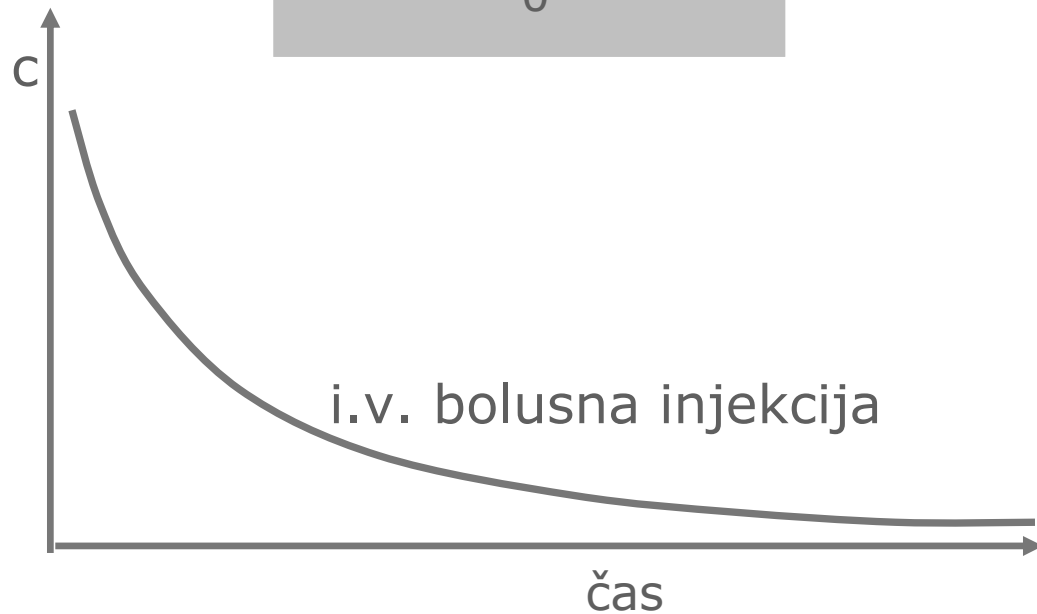


$$k_1 < k_2 < k_3$$

k ...hitrostna konstanta

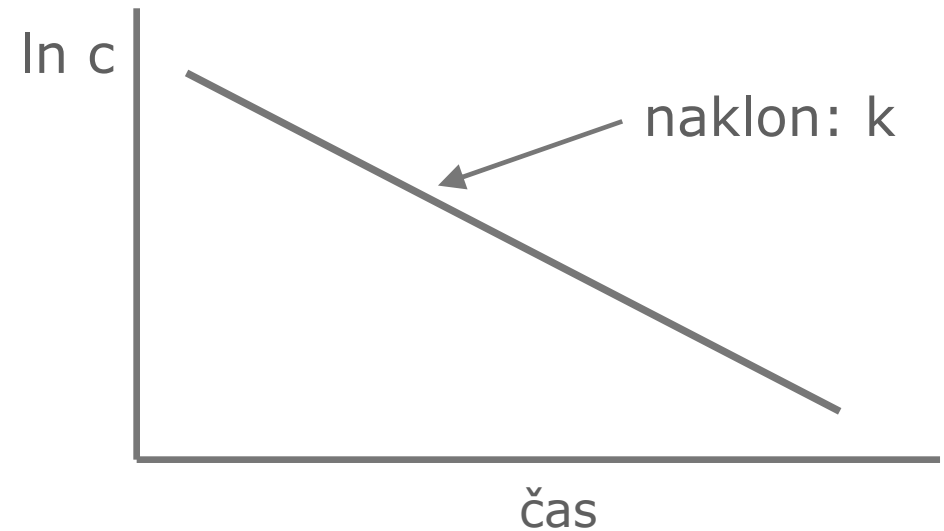
Eliminacija zdravila Kinetika 1. reda (linearna k.)

$$c = c_0 \cdot e^{-kt}$$



$$\frac{dc}{dt} = -k \cdot c$$

k ... hitrostna konstanta
eliminacije [h^{-1} ,
 min^{-1} , ...]



če $\log c$ namesto $\ln c$:
 $k = 2,3 \cdot \text{naklon}$
(ker $\ln_e 10 = 2,3$)

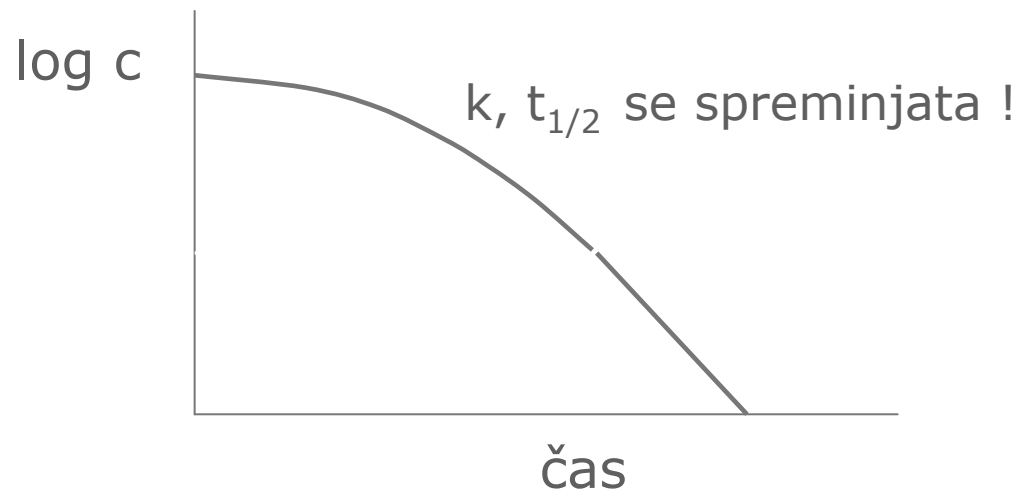
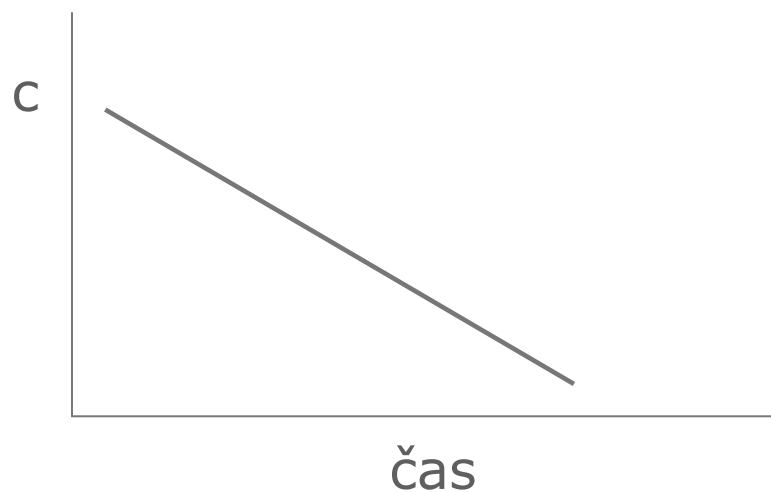
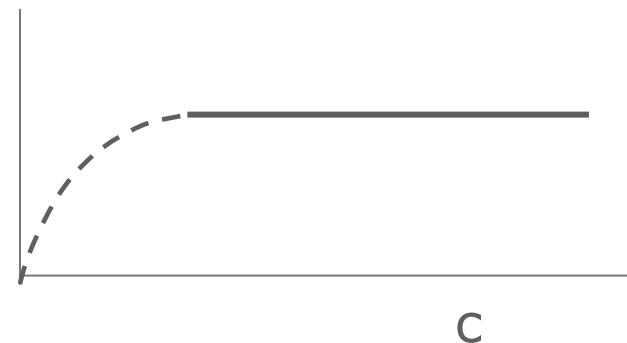
kinetika ničelnega reda

$$\frac{dc}{dt} = k$$

k ... ng/min, ...

$$c = c_0 - k \cdot t$$

hitrost



Kinetika 1. reda

$$\frac{dc}{dt} = -kc$$

tudi 

$$\frac{dA}{dt} = -kA$$

$$\rightarrow \frac{dA}{dt \cdot A} = k$$

sprememba količine (A) zdravila
k ... hitrostna konstanta
(ura⁻¹, min⁻¹, ...)

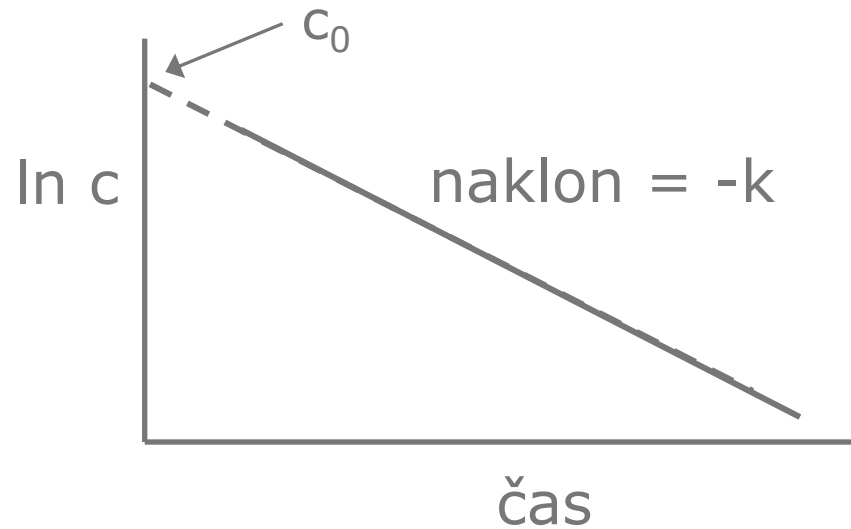
$$k = \frac{\text{hitrost izloč}}{\text{količ zdravila v telesu}}$$

Kinetika 0. reda

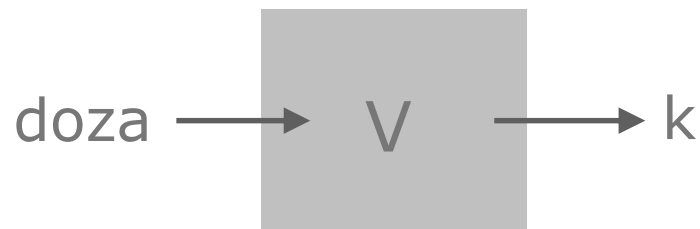
$$\frac{dA}{dt} = k$$

k ... konstanta
(ng/min, ...)

Hitra porazdelitev

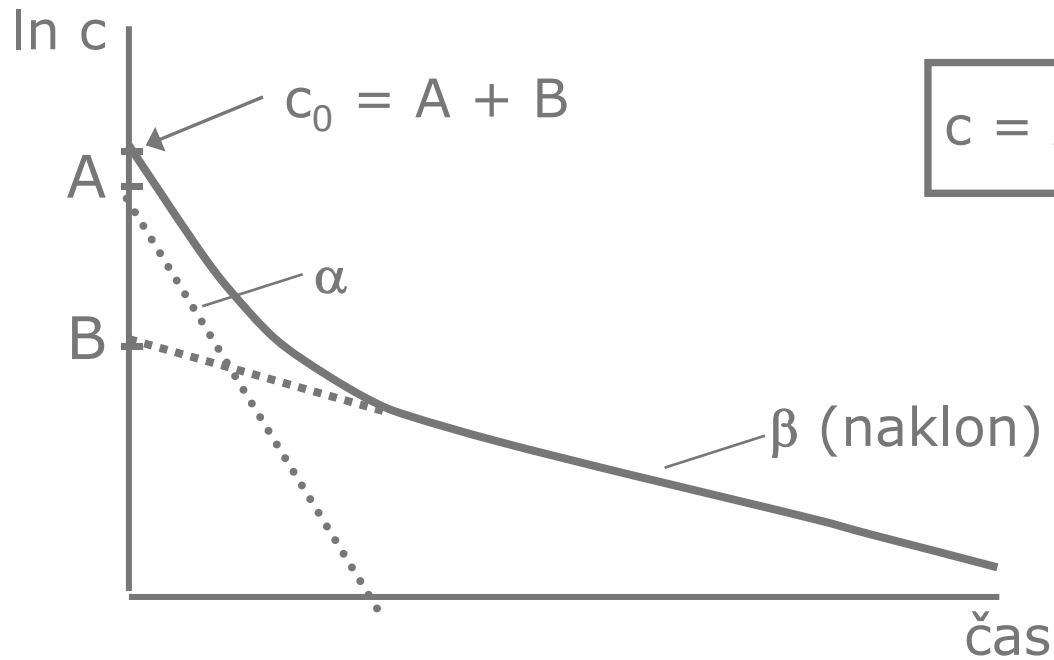


model



$$c = c_0 \cdot e^{-kt}$$

Počasna porazdelitev

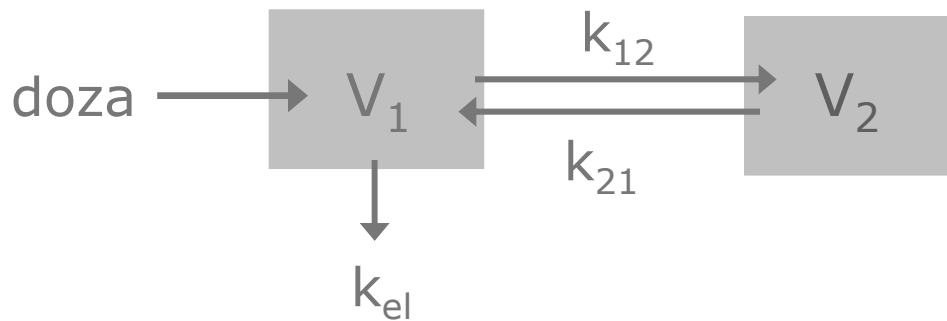


$$c = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

$$t_{1/2\alpha} = \frac{0,7}{\alpha}$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{0,7}{\beta}$$

model



Lipidotopnost zdravila, hitrost metabolizma \Rightarrow vpliv na razliko med α in $\beta \Rightarrow$ na izbiro modela.

Razpolovni čas zdravila

$$\frac{dc}{dt} = -kc$$

$$\longrightarrow dc / c = -k \cdot dt \longrightarrow c = c_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

$$\frac{c_t}{c_0} = e^{-k \cdot t}$$

$$\ln c_t - \ln c_0 = -k \cdot t$$

$$\ln \frac{c_t}{c_0} = -k \cdot t \longrightarrow t = \frac{\ln \frac{c_0}{c_t}}{k} \longrightarrow t_{1/2} = \frac{\ln \frac{c_0}{c_0/2}}{k}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,7}{k}$$



$t_{1/2}$ ni odvisen od doze!

$t_{1/2}$ se med terapijo ali pri nekaterih stanjih lahko spremeni!

karbamazepin – induktor: 1. doza 36 ur \Rightarrow kasneje \sim 20 ur!

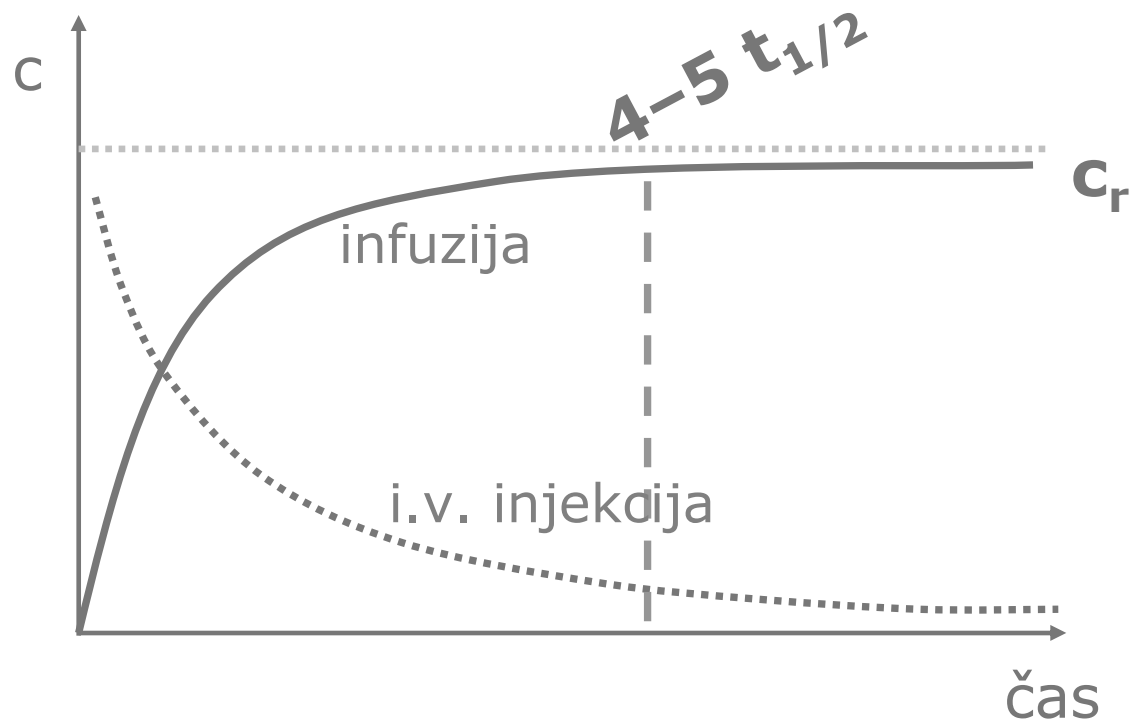
cimetidin ($Cl_r = 650$ ml/min, $Cl_h = 200$ ml/min):

$t_{1/2} \sim 2$ uri

polovico zmanjšano delovanje ledvic $\Rightarrow \sim 3,3$ ure

odpoved ledvic (elim. samo z metabolizmom) $\Rightarrow \sim 8,7$ ur

(1)
praktični pomen $t_{1/2}$ → kdaj ravnotežna koncentracija



velik $t_{1/2}$ ⇒ dolgo do c_r



velik $t_{1/2} \Rightarrow$ dolgo do c_r

primeri zdravil:

digoksin (39 ur)

digitoksin (161 ur)

amiodaron (13 – 103 dni!!)

psihofarmaka (antidepresivi; karbamazepin 36 ur \Rightarrow 20 ur)

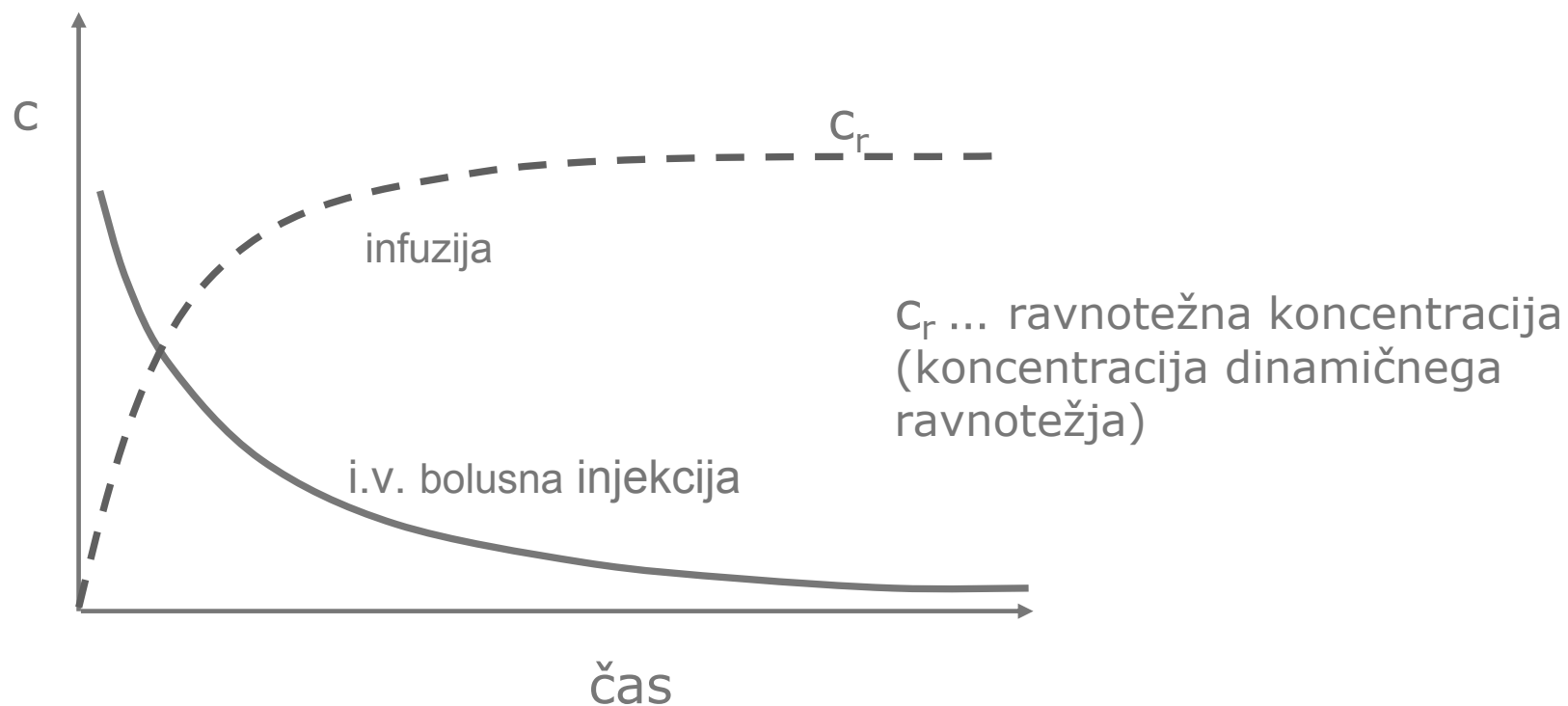
diazepam (do 50 ur; aktivni metabolit 36 – 200 ur!)

antiepileptiki

Li - soli

digoksin (39 ur); $Cl = 130$ ml/min, $V_d = 640$ l

digitoksin (161 ur); $Cl = 4$ ml/min, $V_d = 38$ l



ravnotežje: hitrost vstopanja = hitrost izstopanja

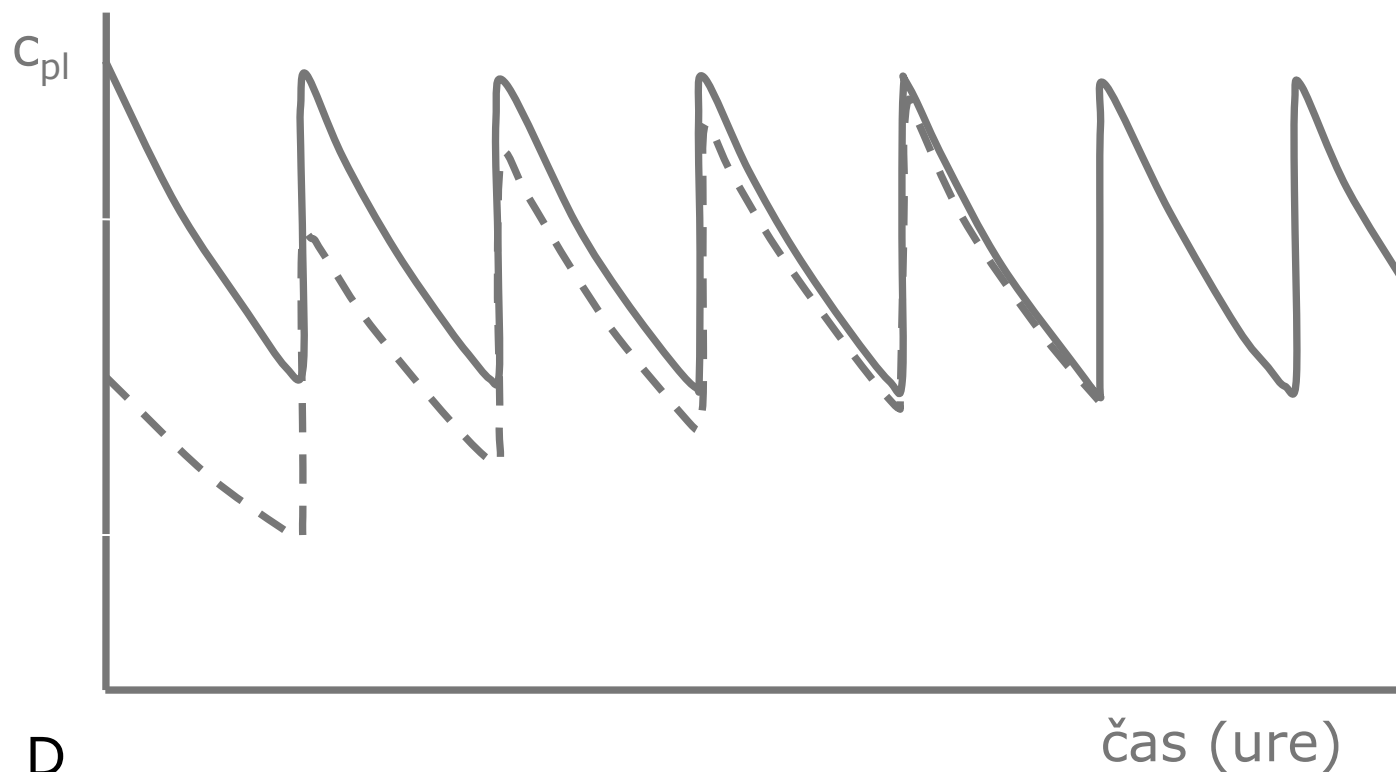


$$Cl = \frac{\text{hitrost eliminacije}}{C_r}$$



$$\text{hitrost vstopanja} = Cl \cdot c_r$$

velik $t_{1/2} \Rightarrow$ dolgo do $c_r \Rightarrow$ **POLNILNA DOZA**



$$V_d = \frac{D}{c_{pl}}$$

$$D_p = c_{\text{žel}} \cdot V_d$$

$$D_p = \frac{c_t \cdot V_d}{F}$$

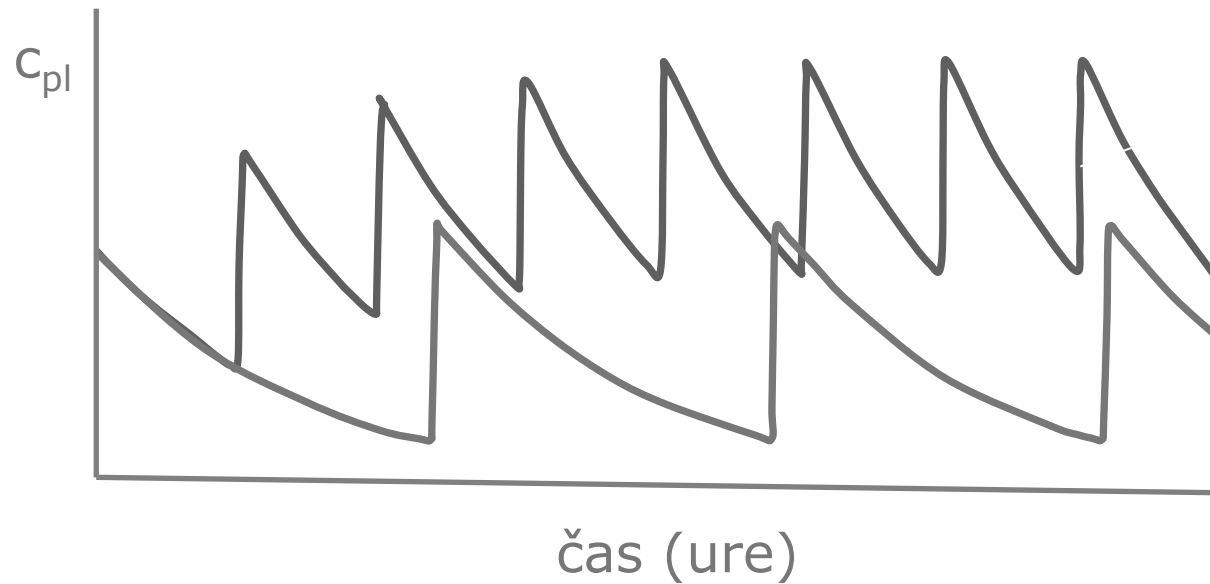
D_p neodvisna od Cl !!

(2)

praktični pomen $t_{1/2}$



interval med dozami



AKUMULACIJA
(dokler ni dosežena c_r)

Interval predolg




NI AKUMULACIJE

interval: $< 3 \times t_{1/2}$!

Usklajevanje med $t_{1/2}$ in intervalom omogoča čim bolj konstantno raven.

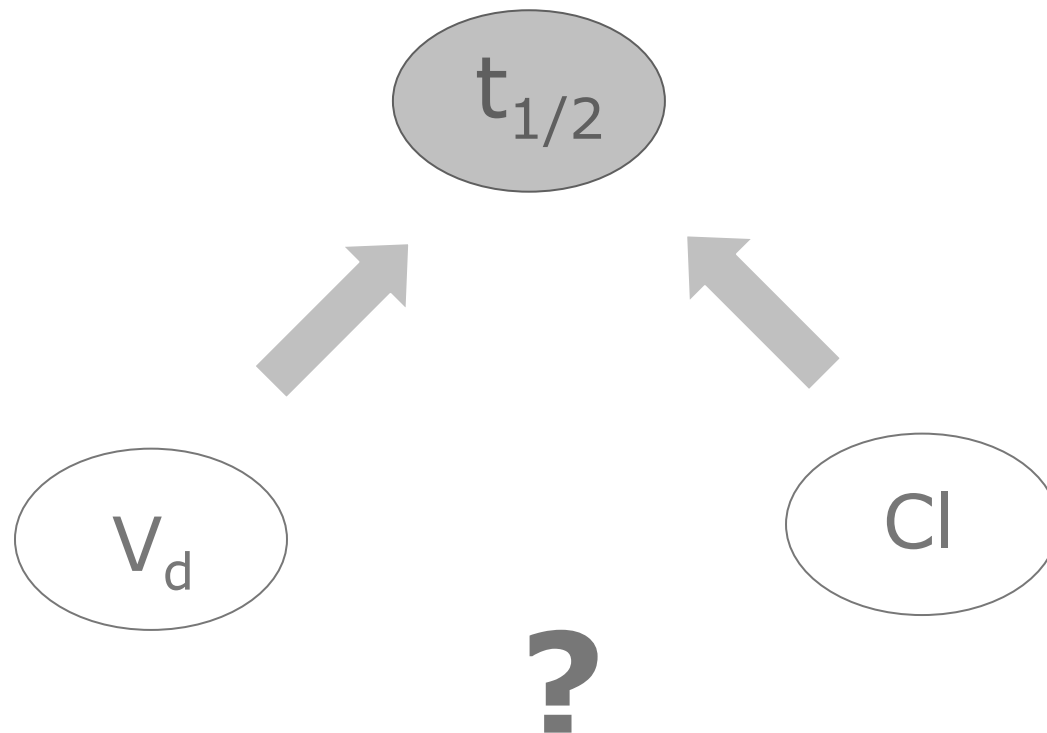
(3)

praktični pomen $t_{1/2}$  **interval med dozami**

način doziranja – $t_{1/2}$

< 1h	(zelo kratek)	⇒	i.v. infuzija ali preparat (modif. sprošč.) <i>benzilpenicilin, ~ 0,5 ur</i>
1 – 6h	(kratek)	⇒	enaki τ , enaka doza ali preparat <i>teofilin, ~ 3 ure</i> <i>salicilna kislina, ~ 3,1 ure (2-19; doza!)</i> <i>metildopa, ~ 1,8 ure</i>
6 – 12h	(srednje)	⇒	enaki τ , enaka doza
12 – 24h	(dolga)	⇒	polnilna doza ⇒ vzdrževalna doza <i>tetraciklin, ~ 11 ur</i>
> 24 h	(zelo dolga)	⇒	<i>digoksin, ~ 36 ur</i> <i>fenobarbiton, ~ 5 dni</i> <i>digitoksin, ~ 7 - 9 dni</i>

Hitrost, s katero se zdravilo eliminira iz telesa določata dve, med seboj neodvisni spremenljivki



Povezava med parametri

$$t_{1/2} = \frac{0,7}{k}$$

$$k = \frac{0,7}{t_{1/2}}$$

$$k = \frac{\textit{hitrost izločanja}}{\textit{količina zdravila v telesu}}$$

hitrost eliminacije = $Cl \cdot c$

$$c = A/V_d$$

A ... količina

$$k = \frac{Cl \cdot c}{A} = \frac{Cl}{V_d}$$

$$k = \frac{Cl}{V_d}$$

$$Cl = V_d \cdot k$$

$$t_{1/2} = \frac{0,7 \cdot V_d}{Cl}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,7 \cdot V_d}{Cl}$$

Povečan $t_{1/2}$ odraža povečan V_d , če ni zmanjšana sposobnost eliminacije zdravila;
(primer: spreminjanje $t_{1/2}$ *diazepam*a s starostjo)

V_d in Cl – vpliv na $t_{1/2} \Rightarrow$ **vpliv na hitrost doseganja c_r**

Obolenja jeter:

$Cl \downarrow, V_d$ pogosto \uparrow



$t_{1/2} \uparrow$



c_r kasneje!

Klinični pomen parametrov:

□ V_d polnilna doza

□ Cl c_r

□ $t_{1/2}$...

- čas, da c doseže c_r
- interval doziranja
- način doziranja

$$D_p = c_{\text{žel}} \cdot V_d$$

$$c_r = \frac{\text{hitrost infuzije}}{Cl}$$

$$D_p = \frac{c_t \cdot V_d}{F}$$

$$c_r = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot \tau}$$

Hitrost infuzije

Da dosežemo želeno ravnotežno konc. lahko izračunamo hitrost infuzije:

$$\text{hitrost} = c_r \cdot \text{Cl}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,7}{k}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,7 \cdot V_d}{\text{Cl}}$$

$$\text{Cl} = V_d \cdot k$$



$$\text{hitrost} = c_r \cdot V_d \cdot k$$

i.v. infuzija

$$\frac{D}{T} = Cl \cdot c_r$$



$$c_r = \frac{Q}{Cl} = \frac{Q}{V_d \cdot k}$$

$$\frac{D}{T} = Q \text{ (pri infuziji)}$$

Q ... hitrost

$$t_{1/2} = \frac{0,7 \cdot V_d}{Cl}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,7}{k}$$

$$c_r = \frac{Q \cdot t_{1/2}}{V_d \cdot 0,7}$$

ali

$$c_r = \frac{Q}{V_d} \cdot 1,44 \cdot t_{1/2}$$

$$c_r \approx Q$$

$$Q = c_r \cdot V_d \cdot k$$

Klinični primer:

35 kg otroku z obolenjem srca je treba hitro dati antiaritmik prokainamid. Pri 70 kg osebi je:

$V_d = 130 \text{ L}$, $Cl = 36 \text{ L/uro}$

Kakšno polnilno i.v. dozo bi mu dali, da bi dosegli terapevtsko koncentracijo 5 mg/L? (65 x 5 = 325 mg)

S kakšno hitrostjo bi mu s konstantno infuzijo nato dajali prokainamid, da bi vzdrževali terapevtsko koncentracijo 5 mg/L?

Pri 35 kg otroku: $Cl = 18 \text{ L/uro}$

hitrost infuzije = hitrost eliminacije = $Cl \times c_p \Rightarrow$

hitrost infuzije = $18 \text{ L /uro} \times 5 \text{ mg/kg} = 90 \text{ mg/uro}$

**Cl - pomemben za vzdrževanje koncentracije
dinamičnega ravnotežja (c_r)**

$$\text{hitrost elimin.} = Cl \cdot c_{pl}$$

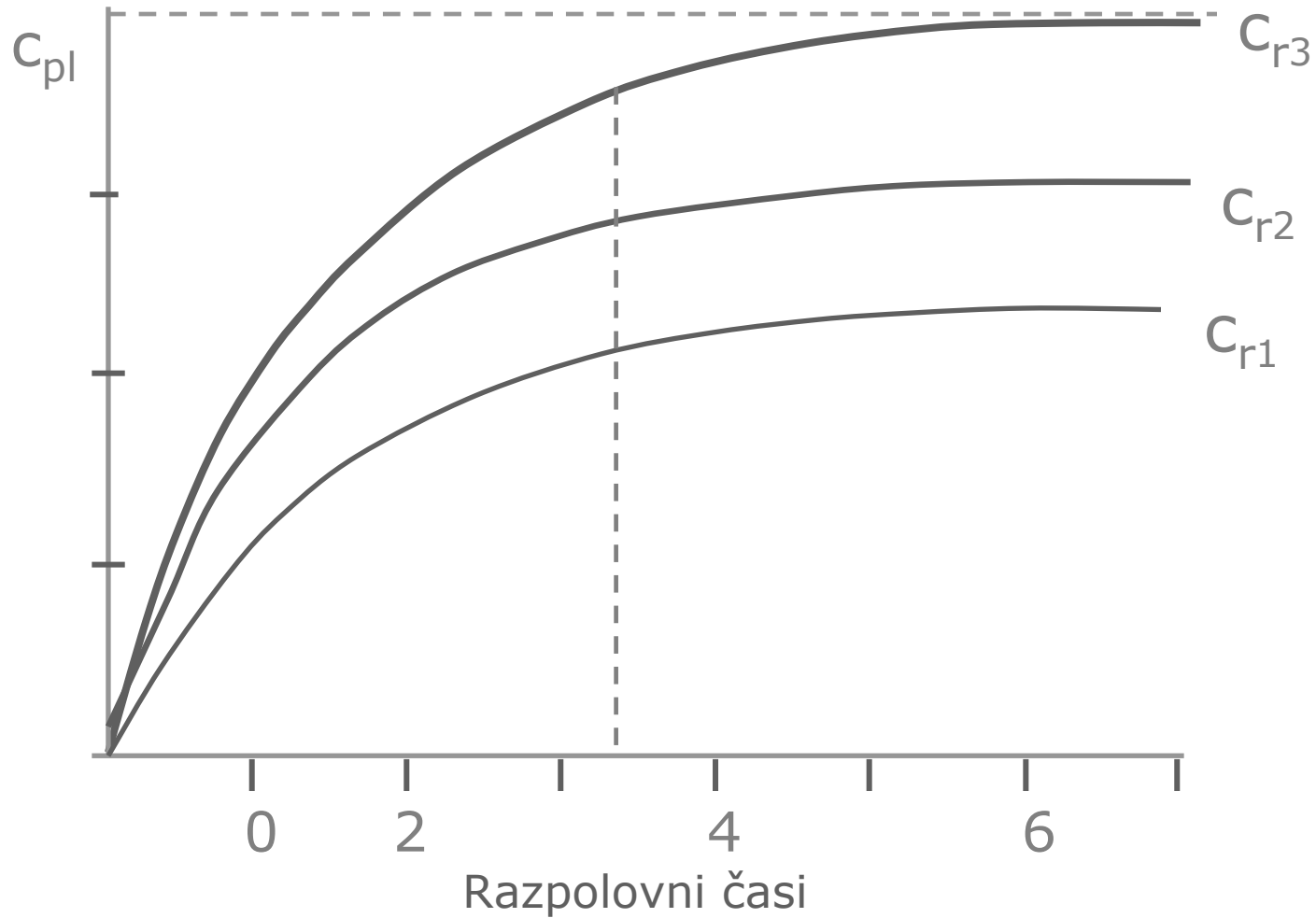
$$\text{hitrost vstopanja} = Cl \cdot c_r$$

$$c_r = \frac{\text{hitrost infuzije}}{Cl}$$

$$c_r = \frac{F \cdot D}{Cl \cdot \tau}$$

τ ... Interval med
dozami

Vpliv hitrosti vnašanja na c_r

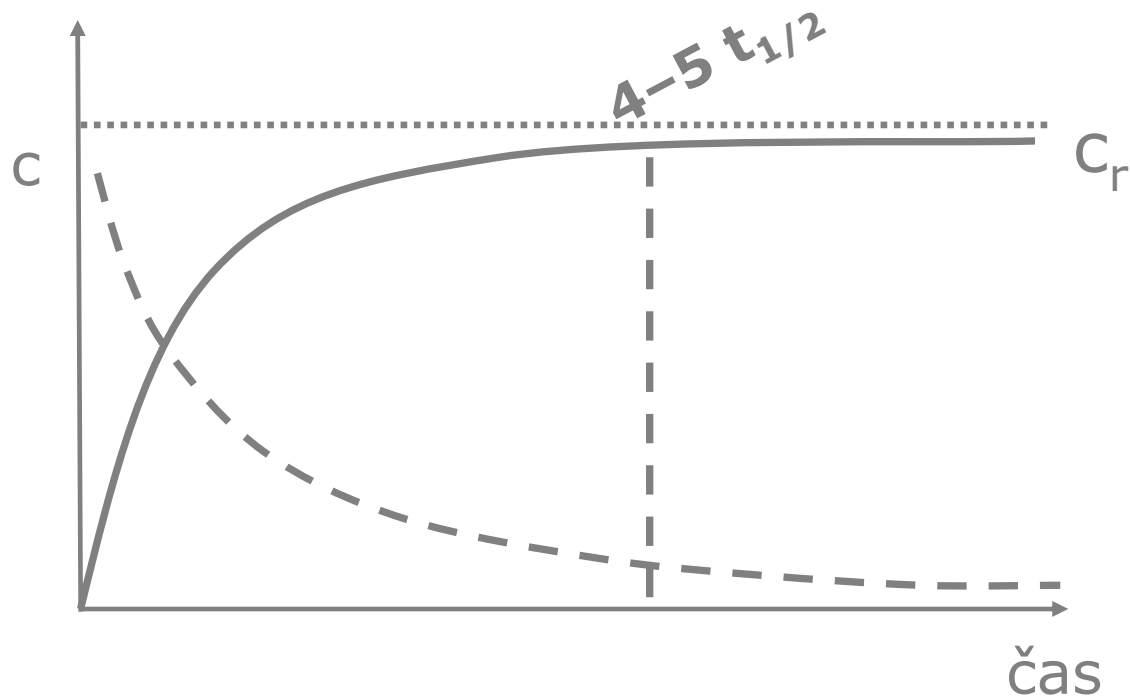


ravnotežje: hitrost vstopanja = hitrost izstopanja

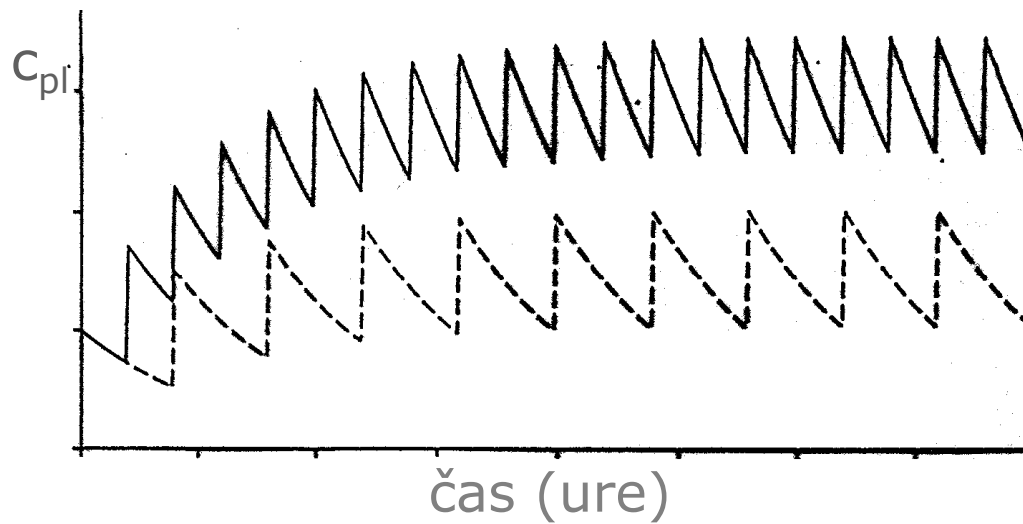
hitrost vstopanja = $Cl \cdot c_r$



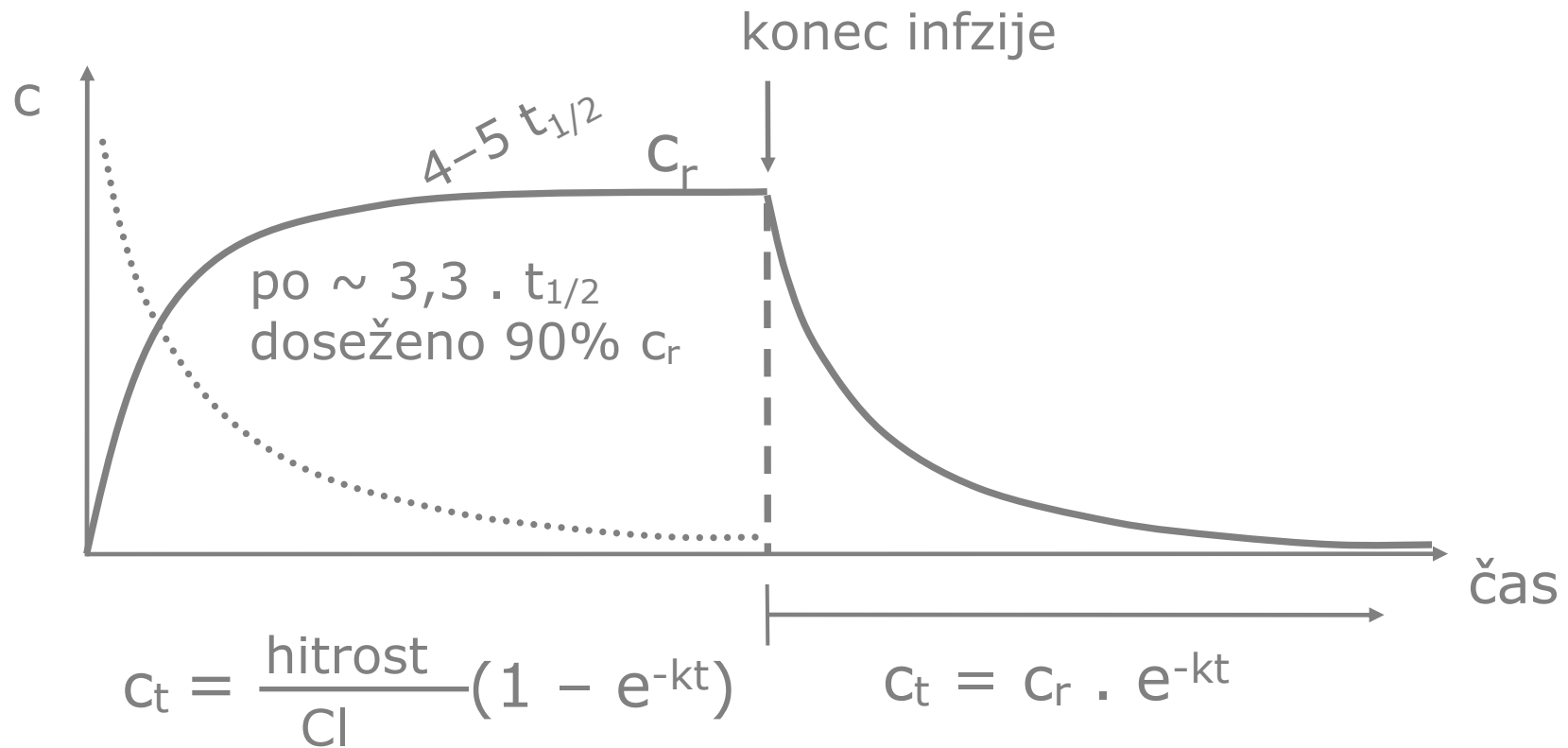
$$c_r = \frac{\text{hitrost infuz.}}{Cl}$$



Vpliv hitrosti vnašanja na c_r



i.v. infuzija



Parametri, aplikacije - dodatek

$$t_{1/2} = \frac{0,7}{k} \quad k = \frac{0,7}{t_{1/2}}$$

Primer

Nameravamo dati zdravilo iv, v infuziji, s konstantno hitrostjo. Ne bomo dali polnilne doze. **$k_{el} = 0,35/h$**

V približno kolikšnem času po začetku infuzije bo zdravilo doseglo c_r ?

- a) 0,7 h
- b) 1,2 h
- c) 3,5 h
- d) 9 h
- e) 24 h

JETRA (1)

Cl_h če E nizek \rightarrow hitrost odvisna od koncentracije
nevezanega zdravila, C_n



Cl temelji na koncentraciji nevezanega zdravila (Cl_n)



hitrost elimin. = $Cl_n \cdot C_n$ / :c

$$Cl_h = Cl_n \cdot f_n$$

f_n delež
nevezanega zdravila

JETRA (2)

Cl_{int} intrinzični klirens

zveza med Cl_h , Q in Cl_{int} :

$$Cl = Q \cdot \frac{Cl_{int}}{Q + Cl_{int}}$$

$$Cl = Q \cdot \frac{Cl_{int} \cdot f_n}{Q + Cl_{int} \cdot f_n}$$

Q ... pretok

Cl_{int} ... sposobnost jeter, da metab.

namesto Cl_{int} vstavimo

Cl_{int} nevezanega $\times f_n$ ali

$Cl_{int} \cdot f_n$

JETRA (3)

$$Cl = Q \cdot \frac{Cl_{int} \cdot f_n}{Q + Cl_{int} \cdot f_n}$$

☐ če $Cl_{int} \cdot f_n \ll Q \Rightarrow Cl_j = Cl_{int} \cdot f_n$ (E=nizek)

☐ če $Cl_{int} \cdot f_n \gg Q \Rightarrow Cl_j = Q$ (E=visok)